

Stocrin®

MSD Merck Sharp & Dohme AG

OEMéd

Composition

Principe actif: Efavirenz

Excipients:

Comprimés pelliculés

Noyau du comprimé: croscarmellose sodique, cellulose microcristalline, dodécylsulfate de sodium, hydroxypropylcellulose, lactose monohydrate, stéarate de magnésium. L'enrobage contient comme excipients: méthylhydroxypropylcellulose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, cire de carnauba et oxyde de fer jaune (E172).

Solution à avaler

Triglycérides à chaînes moyennes; agent conservateur: acide benzoïque (E210) et aromatisants: arômes de fraise/menthe.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés: 50, 200, 600 mg.

Solution à avaler: 30 mg/ml.

Indications/Possibilités d'emploi

Utilisé en association avec d'autres substances antirétrovirales, Stocrin est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants dès 3 ans présentant une infection au VIH-1 et nécessitant un traitement antirétroviral. Stocrin solution convient uniquement aux enfants ou aux adolescents et adultes qui n'arrivent pas à avaler les comprimés pelliculés.

Stocrin n'a pas fait l'objet d'études suffisamment approfondies chez des patients atteints d'infection au VIH à un stade avancé, c'est-à-dire chez des patients avec un taux de CD4 inférieur à 50 cellules/mm³ ou après l'échec de schémas comportant un inhibiteur de la protéase (IP). Aucune résistance croisée entre l'éfavirenz et des inhibiteurs de la protéase n'a été démontrée. On ne dispose actuellement pas de suffisamment de données sur l'efficacité de l'emploi, après un échec du schéma comportant Stocrin, d'une thérapie d'association reposant sur des inhibiteurs de la protéase.

Posologie/Mode d'emploi

Stocrin doit être utilisé uniquement en association avec d'autres médicaments antirétroviraux (voir sous «Interactions»).

Adultes: La dose orale recommandée de Stocrin associée à un inhibiteur de la protéase et/ou des inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI) est de 600 mg (comprimés pelliculés) ou de 24 ml de solution une fois par jour.

Stocrin solution et comprimés pelliculés ne doivent être pris qu'à jeun. La prise de Stocrin solution et comprimés en même temps que des aliments peut augmenter la disponibilité d'éfavirenz et par conséquent la fréquence des effets indésirables. C'est pourquoi il est recommandé de prendre Stocrin à jeun le soir avant le coucher (voir Tableau 1).

Afin d'améliorer la tolérance des effets indésirables sur le système nerveux, il est recommandé de prendre Stocrin immédiatement avant le coucher au cours des premières deux à quatre semaines du traitement. Cette recommandation reste ensuite valable pour les patients qui continuent à souffrir de ce type d'effets secondaires (voir sous «Mises en garde et précautions, Influence de la prise de nourriture» et «Effets indésirables»).

Enfants et adolescents (jusqu'à 17 ans): La dose recommandée de Stocrin utilisé en association avec un inhibiteur de la protéase et/ou un analogue des nucléosides chez les patients jusqu'à 17 ans est présentée dans le Tableau 1. Les comprimés pelliculés de Stocrin ne peuvent être administrés qu'à des enfants capables de les avaler. La prise de Stocrin solution et comprimés en même temps que des aliments peut augmenter la disponibilité de l'éfavirenz et par conséquent la fréquence des effets indésirables. C'est pourquoi il est recommandé de prendre Stocrin à jeun, de préférence le soir avant le coucher (voir sous «Mises en garde et précautions, Influence de la prise de nourriture»). On ne dispose à ce jour d'aucune expérience suffisante sur l'emploi de Stocrin chez les enfants de moins de 3 ans ou présentant un poids corporel inférieur à 13 kg.

Tableau 1

Dose journalière unique pour les enfants

	Stocrin comprimés pelliculés Dose (mg)	Stocrin solution (30 mg/ml) Dose (ml)*	
Poids corporel (kg)		Enfants 3 à <5 ans	Adultes et enfants de 5 ans ou plus
13 à <15	200	12	9
15 à <20	250	13	10
20 à <25	300	15	12
25 à <32,5	350	17	15
32,5 à <40	400	-	17
≥40	600	-	24

* Stocrin solution à avaler présente, lors d'une comparaison mg/mg, une biodisponibilité inférieure de 20% environ à celle des comprimés et une biodisponibilité inférieure de 35% environ à celle des comprimés chez les enfants de moins de 5 ans. Pour les recommandations posologiques citées plus haut, la différence des biodisponibilités a été prise en compte. Il n'existe à ce jour aucune donnée relative à la biodisponibilité lors de la prise simultanée de la solution et de nourriture. Par conséquent, la solution ne devrait être prise qu'à jeun. Stocrin solution à avaler doit être administré à l'aide de la seringue jointe.

Indications posologiques spéciales:

En raison du nombre insuffisant de patients âgés, une évaluation de l'efficacité chez les patients âgés par rapport aux patients plus jeunes n'a pas été possible.

Aucune étude portant sur l'emploi de Stocrin chez les enfants de moins de 3 ans ou présentant un poids inférieur à 13 kg n'est disponible. Il existe des indices suggérant que l'éfavirenz pourrait présenter une pharmacocinétique différente chez les petits enfants. C'est pourquoi la solution ne doit pas être administrée à des enfants de moins de 3 ans.

Insuffisance rénale: La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas fait l'objet d'études chez des patients souffrant d'insuffisance rénale. Moins de 1% de la dose d'éfavirenz est toutefois éliminé dans l'urine sous forme inchangée, ce qui indique que la répercussion d'un dysfonctionnement rénal sur l'élimination de l'éfavirenz est faible (voir sous «Mises en garde et précautions, Populations particulières»).

Affections hépatiques: Les patients souffrant d'une affection hépatique légère à modérée devraient recevoir leur dose normale recommandée d'éfavirenz. Les patients doivent être suivis étroitement quant à des effets indésirables dépendants de la dose, en particulier concernant des symptômes se manifestant au niveau du système nerveux central (voir sous «Contre-indications» et «Mises en garde et précautions, Populations particulières»).

Contre-indications

Stocrin est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité d'importance clinique vis-à-vis de l'un des composants du médicament.

Stocrin ne doit pas être utilisé en même temps que des doses standard de voriconazole, parce que l'éfavirenz provoque une diminution significative des concentrations plasmatiques du voriconazole et que le voriconazole entraîne une hausse significative des concentrations plasmatiques de l'éfavirenz (pour l'utilisation de doses adaptées de voriconazole et de Stocrin, voir sous «Interactions»).

Stocrin ne doit pas être utilisé en même temps que le paritaprévir/ritonavir et/ou le dasabuvir, car cette association peut entraîner une élévation du taux d'ALAT en raison d'une induction possible du CYP3A4 par l'éfavirenz.

Stocrin ne doit pas être utilisé chez les patients sous siméprévir. L'administration concomitante de siméprévir et d'éfavirenz a entraîné une réduction significative de la concentration plasmatique du siméprévir en raison de l'induction du CYP3A par l'éfavirenz, ce qui peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique du siméprévir (voir sous «Interactions»).

En raison du risque de diminution des concentrations plasmatiques, aucune préparation phytothérapeutique contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*) ne peut être prise durant le traitement à l'éfavirenz. Cet effet repose sur une induction du CYP3A4 et peut entraîner une perte de l'effet thérapeutique et le développement de résistances (voir sous «Interactions»).

L'éfavirenz ne peut pas être utilisé chez des patients souffrant d'une affection hépatique sévère (score Child Pugh C, voir sous «Pharmacocinétique»).

Mises en garde et précautions

Stocrin ne doit pas être utilisé en monothérapie pour le traitement de l'infection à VIH, ni comme unique traitement supplémentaire à un schéma thérapeutique antirétroviral inefficace. Le traitement par Stocrin devrait toujours être instauré en association avec un ou plusieurs nouveaux principes actifs antirétroviraux n'ayant encore jamais servi au traitement du patient. Lors du choix du (des) nouveau(x) médicament(s) antirétroviral (antirétroviraux) pour le traitement combiné avec Stocrin, il faudrait toujours prendre en considération le risque potentiel d'une résistance croisée. Des souches virales résistantes émergent rapidement au cours d'une monothérapie avec Stocrin.

Lors de la prescription de spécialités en association avec Stocrin, il convient de tenir compte des informations destinées aux représentants des professions médicales correspondantes. L'association de Stocrin et de saquinavir et/ou de ritonavir n'est pas recommandée (voir également sous «Interactions»).

Lorsqu'un traitement combiné est interrompu en raison d'une intolérance présumée, il faudrait envisager d'interrompre au plus vite tous les médicaments antirétroviraux. La reprise de l'administration de tous les médicaments antirétroviraux se fera simultanément après la disparition des symptômes d'intolérance. Il est déconseillé de suivre une monothérapie intermittente suivie d'une reprise séquentielle du traitement antirétroviral, car cela favoriserait la sélection de virus résistants au traitement.

La prise simultanée de Stocrin et d'autres médicaments contenant l'éfavirenz n'est pas recommandée, sauf dans le cas d'une adaptation de la posologie (par exemple avec la rifampicine).

Grossesse:

Des malformations ont été observées sur des fœtus d'animaux traités à l'éfavirenz (voir sous «Grossesse/Allaitement»); par conséquent, les femmes prenant du Stocrin doivent éviter une grossesse. Comme moyen de contraception, les patientes doivent recourir en permanence à une méthode «barrière» (préservatifs) en association avec une méthode de contraception supplémentaire, p.ex. des contraceptifs oraux ou d'autres types de contraceptifs hormonaux (voir sous «Interactions»).

Interactions médicamenteuses:

Les concentrations plasmatiques d'éfavirenz peuvent être modifiées par des substrats, des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4. De même, l'éfavirenz peut modifier les concentrations plasmatiques de médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A4 et le CYP2B6. À l'état stationnaire, l'effet principal de l'éfavirenz consiste en une induction du CYP3A4 et du CYP2B6. Cependant, l'éfavirenz a aussi manifesté *in vitro* un effet inhibiteur sur le CYP3A4: il y a donc théoriquement une possibilité que les taux de médicaments qui sont métabolisés par la voie du CYP3A4 soient temporairement augmentés. Pendant la première semaine de traitement avec Stocrin, les patients ne doivent pas prendre de médicaments qui sont un substrat du CYP3A4 et ont une fenêtre thérapeutique étroite ainsi qu'un potentiel d'effets indésirables sévères et/ou pouvant engager le pronostic vital (p.ex. troubles du rythme cardiaque, sédation prolongée ou dépression respiratoire). Ces médicaments englobent p.ex. les dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylergonovine), le midazolam, le triazolam, le bépridil, le cisapride et le pimozide. Après la première semaine, ces médicaments peuvent être utilisés avec prudence.

Eruptions cutanées:

En cas d'apparition d'éruptions cutanées, l'emploi d'antihistaminiques appropriés et/ou de corticostéroïdes peut améliorer la tolérance et accélérer la guérison des symptômes cutanés. Chez les patients présentant des éruptions cutanées sévères, accompagnées de vésicules ou de squames, d'effets sur une muqueuse ou de fièvre, le traitement avec Stocrin doit être interrompu (voir sous «Effets indésirables»). Les patients chez lesquels le traitement par d'autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse a été arrêté en raison d'une éruption courant le risque de développer une éruption cutanée durant le traitement avec l'éfavirenz. L'éfavirenz n'est pas recommandé chez les patients ayant eu une réaction cutanée engageant le pronostic vital (p.ex. syndrome de Stevens-Johnson).

Symptômes psychiatriques:

Des effets indésirables psychiatriques ont été rapportés chez des patients traités à l'éfavirenz. Les patients avec des antécédents de troubles psychiatriques semblent être exposés à un risque plus élevé de ces effets indésirables psychiatriques sévères. En particulier, les cas de dépressions sévères étaient plus fréquents chez les patients présentant des antécédents de dépression. Il existe également des rapports de post-marketing faisant état de dépressions sévères, de décès par suicide, d'hallucinations et de réactions psychotiques. Il faut expliquer aux patients qu'ils doivent immédiatement prendre contact avec leur médecin lors de l'apparition de ces symptômes, afin de déterminer si ces symptômes peuvent éventuellement être attribués à l'éfavirenz et de décider ensuite si les risques liés à la poursuite du traitement l'emportent sur les bénéfices escomptés (voir sous «Effets indésirables»).

Symptômes liés au système nerveux:

Des symptômes comprenant entre autres des vertiges, de l'insomnie, une somnolence, une altération de la concentration et des rêves anormaux sont des effets indésirables rapportés fréquemment au cours d'études cliniques chez des patients ayant reçu 600 mg d'éfavirenz par jour (voir sous «Effets

indésirables»). Les symptômes associés au système nerveux apparaissent habituellement en l'espace des 1 à 2 premiers jours du traitement et s'atténuent ensuite généralement après les 2 à 4 premières semaines. Les patients devraient savoir que ces symptômes s'atténuent généralement lors de la poursuite du traitement et qu'ils ne laissent pas augurer l'apparition ultérieure des symptômes psychiques rares sévères.

Convulsions:

Dans de rares cas, des convulsions ont été observées chez des patients adultes et pédiatriques sous éfavirenz, y compris chez des patients avec des antécédents de crises. Des contrôles périodiques des valeurs plasmatiques pourraient être indiqués chez des patients prenant en même temps des anticonvulsifs, métabolisés principalement par le foie, comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital. Au cours d'une étude sur l'interaction, l'administration simultanée de carbamazépine et d'éfavirenz s'est traduite par une baisse des taux plasmatiques de la carbamazépine (voir sous «Interactions»). La prudence est de mise chez les patients avec des antécédents de crises convulsives.

Influence de la prise de nourriture:

La prise de Stocrin en même temps que des aliments peut augmenter la disponibilité d'éfavirenz et par conséquent la fréquence des effets indésirables. C'est pourquoi il faut envisager de prendre Stocrin à jeun le soir, avant le coucher.

Syndrome de reconstitution immunitaire:

Des syndromes de reconstitution immunitaire ont été rapportés pour des patients soumis à un traitement antirétroviral combiné. Durant la phase initiale du traitement, un patient, dont le système immunitaire répond à une thérapie combinée, peut développer une réaction inflammatoire lors d'infections indolentes ou opportunistes, qui nécessitent une investigation et un traitement supplémentaires.

En lien avec la reconstitution immunitaire, on a également rapporté la survenue de maladies auto-immunes (p.ex. maladie de Graves). Le temps écoulé jusqu'à l'apparition de ces maladies est toutefois plus variable et elles peuvent aussi ne se manifester que plusieurs mois après le début du traitement.

Enzymes hépatiques:

Chez les patients présentant des antécédents d'hépatite B ou C avérée ou supposée et chez ceux faisant usage de médicaments associés à une hépatotoxicité, il convient de surveiller les valeurs hépatiques.

Ostéonécrose:

Bien que l'on suppose une étiologie multifactorielle de l'ostéonécrose (par exemple traitement aux corticostéroïdes, alcool, immunosuppression sévère, indice de masse corporelle élevé), des cas d'ostéonécrose ont été décrits en particulier chez des patients atteints d'une infection par VIH avancée et/ou chez des patients sous traitement au long cours avec une association antirétrovirale. En cas de douleurs articulaires, de raideur articulaire ou de problèmes locomoteurs, les patients doivent consulter leur médecin.

Populations particulières:

Affections hépatiques: Chez les patients présentant une déficience hépatique modérée à sévère, l'éfavirenz n'est pas recommandé parce qu'on ne dispose pas de données suffisantes pour juger si un ajustement de la dose est nécessaire. Etant donné que l'éfavirenz est largement métabolisé par le cytochrome P450 et que l'expérience clinique chez les patients souffrant d'affection hépatique chronique est limitée, la prudence est de mise lors de l'emploi d'éfavirenz chez des patients atteints d'une déficience hépatique légère à modérée. Les patients devraient être étroitement surveillés quant à l'apparition d'effets secondaires dépendants de la dose, en particulier toutefois de symptômes associés au SNC. Des tests de laboratoire réguliers doivent être réalisés pour évaluer l'affection hépatique (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»).

La sécurité et l'efficacité de l'éfavirenz chez des patients atteints d'affections hépatiques sévères n'ont pas fait l'objet d'études. L'éfavirenz est contre-indiqué chez des patients atteints d'affections hépatiques (score Child Pugh C, voir sous «Contre-indications»). Les patients atteints d'une affection hépatique préexistante – y compris hépatite B ou C chronique – qui bénéficient d'une thérapie antirétrovirale sont exposés à un risque plus élevé d'effets hépatiques indésirables sévères et potentiellement mortels. Les patients dont les antécédents font état d'affections hépatiques, y compris d'hépatite chronique active, présentent sous traitement antiviral associé une fréquence plus élevée de troubles de la fonction hépatique et devraient être surveillés en conséquence. Lors d'une aggravation de la maladie hépatique ou d'une élévation durable du taux de transaminases, dépassant cinq fois la limite supérieure de la normale, le risque potentiel d'une toxicité hépatique significative devrait être pesé par rapport au bénéfice escompté de la poursuite d'une thérapie antirétrovirale (voir sous «Effets secondaires»). Chez ces patients, il faudrait envisager une interruption ou l'arrêt du traitement.

Lorsque des patients sont traités avec d'autres médicaments ayant été associés à une toxicité hépatique, il est recommandé de surveiller les enzymes hépatiques. Dans le cas d'une thérapie

antirétrovirale concomitante de l'hépatite B et C, il convient également de consulter l'information professionnelle de ces médicaments.

Un faible nombre de rapports post-commercialisation signalant une défaillance hépatique ont concerné des patients sans maladie hépatique préexistante et sans autres facteurs de risque identifiables. Une surveillance des enzymes hépatiques doit donc être considérée également chez les patients ne présentant ni une dysfonction hépatique préexistante, ni d'autres facteurs de risque.

Insuffisance rénale:

La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été étudiée chez des patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, une quantité inférieure à 1% de la dose d'éfavirenz est éliminée sous forme inchangée dans les urines, ce qui laisse supposer que l'effet d'un trouble de la fonction rénale sur l'élimination d'éfavirenz est faible (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»). On ne dispose d'aucune expérience chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère. Une surveillance étroite est recommandée à des fins de sécurité dans ce groupe de patients.

Patients âgés:

En raison d'un nombre insuffisant de patients âgés dans les études cliniques, on ignore si ceux-ci répondent de manière différente de celle des patients plus jeunes.

Lipides:

Il convient d'envisager une surveillance des taux lipidiques chez les patients sous Stocrin (voir sous «Effets indésirables»).

Interactions

L'éfavirenz est un inducteur du CYP3A4 et du CYP2B6 et un inhibiteur de certaines isoenzymes des CYP, y compris le CYP3A4 (voir sous «Pharmacocinétique»). D'autres substances qui sont également des substrats du CYP3A4 ou du CYP2B6 peuvent donner lieu à des concentrations plasmatiques plus basses lorsqu'elles sont administrées en même temps que l'éfavirenz (voir «Mises en garde et précautions», *Interactions médicamenteuses*). L'emploi simultané d'éfavirenz et de médicaments ou d'aliments influençant l'activité du CYP3A4 (par exemple le jus de pamplemousse) peut également modifier l'exposition à l'éfavirenz.

Administration simultanée d'autres antirétroviraux

Inhibiteurs de la protéase

Indinavir: Lorsque l'indinavir (800 mg toutes les 8 heures) est administré en même temps que l'éfavirenz (200 mg toutes les 24 heures), l'AUC de l'indinavir diminue de près de 31% et la C_{min} de 40%. Lorsque des doses plus élevées d'indinavir (1000 mg toutes les 8 heures) sont administrées en même temps que l'éfavirenz (600 mg une fois par jour) à des volontaires non infectés, les valeurs d'AUC de l'indinavir ont baissé de 33-46% et celles de C_{min} ont diminué de 39-57% par rapport aux valeurs mesurées lorsque l'indinavir a été administré seul à la dose standard (800 mg toutes les 8 heures). Des différences similaires au niveau de l'AUC et de la C_{min} ont également été observées chez des patients infectés au VIH ayant reçu l'indinavir (1000 mg toutes les 8 heures) en même temps que l'éfavirenz (600 mg une fois par jour), par rapport aux valeurs obtenues lorsque l'indinavir a été administré seul (800 mg toutes les 8 heures). Etant donné que la signification clinique de concentrations d'indinavir plus basses n'est pas connue, l'ampleur de ces interactions pharmacocinétiques devrait être prise en compte lorsque le régime thérapeutique comprend aussi bien de l'indinavir que de l'éfavirenz. Au cours d'études cliniques avec l'éfavirenz, la dose d'indinavir était de 1000 mg toutes les 8 heures (voir sous «Propriétés/Effets»). Aucune adaptation de la dose d'éfavirenz n'est nécessaire lorsque ce dernier est administré en même temps que l'indinavir.

Lors de l'administration de 600 mg d'éfavirenz une fois par jour en même temps que l'indinavir/ritonavir 800/100 mg deux fois par jour à des volontaires non infectés ($N=14$), l'AUC de l'indinavir avait diminué de 25% environ, la C_{min} de près de 50% et la C_{max} de 17% environ, en comparaison avec les valeurs observées lors de l'administration d'indinavir/ritonavir 800/100 mg deux fois par jour sans éfavirenz. La moyenne géométrique C_{min} pour l'indinavir (0,33 mg/l), lorsqu'il a été administré en même temps que le ritonavir et l'éfavirenz, était supérieure à la C_{min} (0,15 mg/l) observée lorsque l'indinavir (800 mg toutes les 8 heures) a été administré seul. La pharmacocinétique de l'éfavirenz associé à l'indinavir/ritonavir était comparable à celle de l'éfavirenz seul (600 mg une fois par jour).

Lorsque l'éfavirenz 600 mg a été administré une fois par jour avec l'indinavir/ritonavir 800/100 mg deux fois par jour à des patients infectés par le VIH ($N=6$), la pharmacocinétique de l'indinavir et de l'éfavirenz était généralement comparable aux données obtenues chez des volontaires non infectés.

Lopinavir/ritonavir: lors d'une utilisation concomitante de l'association lopinavir/ritonavir et d'éfavirenz, on a observé une réduction significative de la C_{min} du lopinavir en comparaison avec l'utilisation de l'association lopinavir/ritonavir seule.

Lors d'une utilisation en même temps que l'éfavirenz, on doit considérer une augmentation de la posologie des comprimés pelliculés de lopinavir/ritonavir à 500/125 mg deux fois par jour (2 comprimés pelliculés de 200/50 mg et 1 comprimé pelliculé de 100/25 mg), ou une augmentation de la posologie

du sirop à 520/130 mg deux fois par jour (6,5 ml) avec les repas. Avant l'administration concomitante d'éfavirenz et de l'association lopinavir/ritonavir (comprimés pelliculés ou sirop), consulter l'information professionnelle correspondante du lopinavir/ritonavir.

Nelfinavir: L'AUC et la C_{max} du nelfinavir augmentent respectivement de 20% et de 21% lorsque le nelfinavir est administré en même temps que Stocrin. L'association est généralement bien tolérée; aucune adaptation de la dose n'est nécessaire lorsque ce médicament est associé à Stocrin.

Fosamprénavir: Aucune interaction cliniquement significative n'est observée lors d'une administration de 700 mg de fosamprénavir en association avec 100 mg de ritonavir 2x par jour en même temps que l'éfavirenz (600 mg 1x par jour). Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire.

Atazanavir: Lorsque l'atazanavir est associé à l'éfavirenz, la dose d'atazanavir doit être augmentée à 400 mg, à prendre avec le ritonavir 100 mg une fois par jour au moment du repas, avec prise de l'éfavirenz 600 mg à jeun, de préférence avant le coucher.

Darunavir/ritonavir: une administration concomitante de Stocrin (600 mg une fois par jour) et de darunavir/ritonavir (800/100 mg une fois par jour) peut entraîner l'obtention d'une C_{min} sous-optimale de darunavir.

Dans le cas d'une administration concomitante de Stocrin et de darunavir/ritonavir, les doses de darunavir/ritonavir doivent être augmentées à 600/100 mg deux fois par jour. Consulter l'information professionnelle du darunavir/ritonavir pour des instructions concernant l'utilisation en association avec Stocrin.

Maraviroc: Lors d'une utilisation en association avec Stocrin (600 mg 1x par jour), l'AUC₁₂ et la C_{max} du maraviroc (100 mg 2x par jour) sont réduites de 45% et de 51% respectivement en comparaison avec une utilisation en monothérapie. En cas de co-administration d'éfavirenz et de maraviroc en l'absence d'IP (sauf tipranavir/ritonavir) ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose de maraviroc doit être augmentée à 600 mg 2x par jour.

Raltégravir: L'AUC, la C_{max} et la C_{min} du raltégravir (400 mg, dose unique) ont été réduites respectivement de 36%, 36% et 21% lorsque celui-ci a été administré en même temps que l'éfavirenz (600 mg une fois par jour), en comparaison avec le raltégravir seul. Aucune adaptation de la dose de raltégravir n'est nécessaire.

Ritonavir: L'association de 600 mg de Stocrin (une fois par jour avant le coucher) et de 500 mg de ritonavir (toutes les 12 heures) a été testée chez des volontaires non infectés; cette association s'est alors avérée plutôt mal tolérée et a été accompagnée d'un taux plus élevé d'effets cliniques indésirables (p.ex. obnubilation, nausées, paresthésies) et de valeurs de laboratoires anormales (augmentation des enzymes hépatiques). L'association d'éfavirenz et de ritonavir n'a pas été bien tolérée au cours d'une étude incluant des patients, et plusieurs effets secondaires sévères sont apparus (en particulier une élévation des transaminases) sous la dose maximale de 600 mg de ritonavir. L'association de Stocrin et/ou de ritonavir n'est généralement pas recommandée. Lorsque cette association est administrée, il convient de surveiller les enzymes hépatiques.

Tipranavir/ritonavir: L'administration simultanée de 600 mg d'éfavirenz une fois par jour et de doses répétées de tipranavir/ritonavir 750 mg/200 mg deux fois par jour n'a pas provoqué de modification significative des paramètres pharmacocinétiques (AUC, C_{max} ou C_{min}) de l'éfavirenz ou du tipranavir/ritonavir. Lors de l'association d'éfavirenz et de tipranavir/ritonavir 750/200 mg, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

Saquinavir: Après administration simultanée de Stocrin et de saquinavir (1200 mg trois fois par jour, sous forme de capsules soft-gel), l'AUC et la C_{max} du saquinavir ont baissé respectivement de 62% et de 45-50%. L'emploi de Stocrin en association avec le saquinavir n'est pas recommandé.

Saquinavir/ritonavir: On ne dispose d'aucune donnée sur de possibles interactions entre l'éfavirenz et l'association de saquinavir et de ritonavir.

Inhibiteurs de la protéase du VHC

Bocéprévir: une administration concomitante d'éfavirenz (600 mg une fois par jour) et de bocéprévir (800 mg trois fois par jour) a entraîné une réduction de la concentration minimale de bocéprévir (C_{min} ↓ 44%). Le mécanisme de cette interaction est l'induction du CYP3A. L'impact clinique de la réduction observée n'a pas été évalué directement.

Télaprévir: L'administration concomitante de télaprévir et d'éfavirenz a entraîné une réduction de la biodisponibilité du télaprévir et de l'éfavirenz à l'état stationnaire. Lorsque le télaprévir 1125 mg toutes les 8 heures a été administré en même temps que l'éfavirenz 600 mg une fois par jour, l'AUC, la C_{max} et la C_{min} du télaprévir ont été diminuées respectivement de 18%, 14% et 25% en comparaison avec l'administration de télaprévir seul 750 mg toutes les 8 heures et l'AUC, la C_{max} et la C_{min} de l'éfavirenz ont été diminuées respectivement de 18%, 24% et 10%. Le mécanisme de cet effet sur le télaprévir est l'induction du CYP3A par l'éfavirenz. Pour des instructions sur l'administration concomitante avec Stocrin, prière de consulter l'information professionnelle du télaprévir.

Siméprévir: l'administration concomitante de siméprévir et d'éfavirenz a entraîné une réduction significative de la concentration plasmatique du siméprévir en raison de l'induction du CYP3A par l'éfavirenz, ce qui peut conduire à une perte de l'effet thérapeutique du siméprévir. L'utilisation concomitante de siméprévir et de Stocrin est contre-indiquée (voir sous «Contre-indications»). Consulter l'information professionnelle de siméprévir pour de plus amples informations.

Inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI)

Des études portant sur l'interaction entre l'éfavirenz et l'association de zidovudine et de lamivudine ont été menées chez des patients présentant une infection au VIH. Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a alors été notée. Aucune étude spécifique sur l'interaction entre Stocrin et d'autres INTI n'a été menée. Des interactions cliniquement significatives ne sont pas attendues car les voies métaboliques des INTI et de l'éfavirenz ne sont pas les mêmes et une compétition pour une enzyme commune est très improbable.

Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI)

Aucune étude portant sur l'emploi simultané de Stocrin et d'autres INNTI n'a été effectuée, et le potentiel d'interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques n'est par conséquent pas connu.

Antibiotiques

Rifamycines: Chez des volontaires non infectés, la rifampicine a diminué l'AUC de l'éfavirenz de 26% et la C_{max} de 20%. La dose de Stocrin lors d'une prise simultanée de rifampicine chez des patients de ≥ 50 kg doit être portée à 800 mg par jour. En cas d'administration simultanée de Stocrin et de rifampicine, aucune adaptation de la dose de cette dernière n'est recommandée.

Dans le cadre d'une étude avec des volontaires non infectés, l'éfavirenz a induit une réduction de 32% de la C_{max} et de 38% de l'AUC et a entraîné une hausse de la clairance de la rifabutine. La rifabutine n'a exercé aucun effet significatif sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz. Ces données suggèrent que, lors de l'administration simultanée d'éfavirenz et de rifabutine, la dose journalière de rifabutine devrait être augmentée de 50% et que la dose journalière de rifabutine devrait être doublée lors de thérapies impliquant l'administration de rifabutine 2 à 3 fois par semaine en association avec l'éfavirenz.

Macrolides:

Azithromycine: L'administration d'une dose unique d'azithromycine en même temps que des administrations répétées de Stocrin à des volontaires non infectés n'a pas provoqué d'interactions pharmacocinétiques cliniquement significatives. En cas d'administration combinée d'azithromycine et de Stocrin, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

Clarithromycine: L'administration simultanée de 400 mg de Stocrin une fois par jour et de 500 mg de clarithromycine toutes les 12 heures pendant 7 jours a entraîné un effet significatif de l'éfavirenz sur la pharmacocinétique de la clarithromycine. Lors de l'administration simultanée de Stocrin et de clarithromycine, l'AUC de cette dernière a augmenté de 39% et la C_{max} de 26%, alors que l'AUC du métabolite hydroxylé de la clarithromycine a augmenté de 34% et la C_{max} de 49%. La signification clinique de ces modifications au niveau des concentrations plasmatiques de la clarithromycine est encore inconnue. Parmi les volontaires non infectés, 46% ont développé une éruption cutanée lors de l'emploi simultané de Stocrin et de clarithromycine. En cas d'administration combinée de clarithromycine et de Stocrin, aucune adaptation de la dose de ce dernier n'est recommandée. Il convient d'envisager une alternative à la clarithromycine.

Aucune étude portant sur l'association de Stocrin avec d'autres macrolides, p.ex. l'érythromycine, n'a été menée.

Antifongiques

Voriconazole: L'emploi simultané d'éfavirenz (400 mg une fois par jour par voie orale) et de voriconazole (200 mg toutes les 12 heures par voie orale) a entraîné, chez des volontaires non infectés, une interaction réciproque. L'AUC du voriconazole a baissé de 77% et la C_{max} de 61% à l'état stationnaire, alors que l'AUC de l'éfavirenz a augmenté de 44% et la C_{max} de 38% à l'état stationnaire. L'emploi simultané de doses standard d'éfavirenz et de voriconazole est contre-indiqué (voir sous «Contre-indications»).

Lors de l'administration simultanée d'éfavirenz (300 mg une fois par jour par voie orale) et de voriconazole (300 mg deux fois par jour) à des volontaires non infectés, l'AUC et la C_{max} du voriconazole ont été abaissées respectivement de 55% et de 36% par rapport à leurs valeurs enregistrées sous traitement de voriconazole seul à raison de 200 mg deux fois par jour. L'AUC de l'éfavirenz n'a pas changé, mais la C_{max} a été abaissée de 14% par rapport à sa valeur sous éfavirenz seul 600 mg une fois par jour.

Lors de l'administration simultanée d'éfavirenz (300 mg une fois par jour par voie orale) et de voriconazole (400 mg deux fois par jour) à des volontaires non infectés, l'AUC du voriconazole a été abaissée de 7% et la C_{max} a été augmentée de 23% par rapport à leurs valeurs enregistrées sous traitement de voriconazole seul à raison de 200 mg deux fois par jour. Ces différences n'ont pas été

considérées comme significatives sur le plan clinique. L'AUC de l'éfavirenz a été augmentée de 17% et la C_{max} a été comparable à celle mesurée sous éfavirenz seul 600 mg une fois par jour.

Lorsque l'éfavirenz est administré en même temps que le voriconazole, la dose d'entretien du voriconazole sera augmentée à 400 mg deux fois par jour et la dose d'éfavirenz sera diminuée de 50%, soit à 300 mg par jour. Lors de l'arrêt du traitement au voriconazole, on reviendra à la dose initiale d'éfavirenz.

Itraconazole: L'administration simultanée d'éfavirenz (600 mg une fois par jour par voie orale) et d'itraconazole (200 mg toutes les 12 heures par voie orale) à des volontaires non infectés a entraîné des baisses respectives de l'AUC à l'état stationnaire, de la C_{max} et de la C_{min} de 39%, 37% et 44% pour l'itraconazole et de 37%, 35% et 43% pour l'hydroxy-itraconazole, en comparaison avec les valeurs mesurées sous itraconazole seul. La pharmacocinétique de l'éfavirenz n'a pas été affectée. Aucune recommandation posologique ne pouvant être faite pour l'itraconazole, il faut envisager un traitement antifongique alternatif.

Fluconazole: Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée lors de l'administration simultanée de fluconazole et de Stocrin à des volontaires non infectés.

Les interactions possibles entre Stocrin et d'autres antifongiques imidazoles et triazoles, p.ex. le kéroconazole, n'ont pas fait l'objet d'études.

Posaconazole: Une co-administration de Stocrin (400 mg une fois par jour, par voie orale) et de posaconazole (400 mg deux fois par jour, par voie orale) réduit l'AUC et la C_{max} du posaconazole de 50% et de 45% respectivement en comparaison avec l'administration du posaconazole seul. Une co-administration de posaconazole et de Stocrin doit être évitée, sauf si le bénéfice pour le patient l'emporte sur le risque.

Antipaludiques

Atovaquone et chlorhydrate de proguanil: L'administration d'éfavirenz (600 mg une fois par jour) en association avec l'atovaquone et le proguanil (dose unique de 250/100 mg) entraîne des réductions de l'AUC et de la C_{max} de l'atovaquone de 75% et de 44% respectivement ainsi qu'une réduction de 43% de l'AUC du proguanil en raison d'une induction de la glucuronidation. Une administration concomitante d'éfavirenz et d'atovaquone/proguanil doit être évitée si possible.

Artéméthér/luméfantrine: L'administration concomitante d'éfavirenz (600 mg une fois par jour) et de comprimés d'artéméthér 20 mg/luméfantrine 120 mg (six fois une dose à quatre comprimés sur 3 jours) a entraîné une diminution de la biodisponibilité (AUC) de l'artéméthér, de la dihydroartémisinine (métabolite actif de l'artéméthér) et de la luméfantrine de respectivement 51%, 46% et 21% environ. La biodisponibilité de l'éfavirenz n'a pas été altérée de façon significative. Une diminution des concentrations d'artéméthér, de dihydroartémisinine ou de luméfantrine pouvant entraîner une baisse de l'efficacité antipaludique, Stocrin et des comprimés d'artéméthér/luméfantrine ne devraient pas être administrés en même temps.

Agents hypolipémiants

L'administration simultanée d'éfavirenz et des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase atorvastatine, pravastatine ou simvastatine a provoqué une réduction des concentrations plasmatiques des statines chez des volontaires non infectés. Les taux de cholestérol devraient être mesurés à intervalles réguliers et une adaptation de la dose des statines pourrait s'avérer nécessaire.

Atorvastatine: L'administration simultanée d'éfavirenz (600 mg par jour) et d'atorvastatine (10 mg par jour) a provoqué, chez des volontaires non infectés, des diminutions de l'AUC à l'état stationnaire et de la C_{max} de l'atorvastatine de 43% et de 12% respectivement, des diminutions de l'AUC à l'état stationnaire et de la C_{max} de la 2-hydroxy-atorvastatine de 35% et de 13% respectivement, des diminutions de l'AUC à l'état stationnaire et de la C_{max} de la 4-hydroxy-atorvastatine de 4% et de 47% respectivement, ainsi que des diminutions de l'inhibition totale de la HMG-CoA réductase de 34% et de 20% respectivement en comparaison avec les valeurs observées sous atorvastatine seule.

Pravastatine: L'administration simultanée d'éfavirenz (600 mg par jour) et de pravastatine (40 mg par jour) a provoqué, chez des volontaires non infectés, une diminution de 40% de l'AUC à l'état stationnaire et de 18% de la C_{max} de la pravastatine par rapport aux valeurs observées sous pravastatine seule.

Simvastatine: L'administration simultanée d'éfavirenz (600 mg par jour) et de simvastatine (40 mg par jour) a provoqué, chez des volontaires non infectés, des diminutions de l'AUC à l'état stationnaire et de la C_{max} de la simvastatine de 69% et de 76% respectivement, des diminutions de l'AUC à l'état stationnaire et de la C_{max} de la simvastatine acide de 58% et de 51% respectivement, des diminutions de l'inhibition totale active de la HMG-CoA réductase de 60 et de 62% respectivement et des diminutions de l'inhibition totale de la HMG-CoA réductase de 60% et de 70% respectivement en comparaison avec les valeurs observées sous la simvastatine seule.

L'administration simultanée d'éfavirenz et d'atorvastatine, de pravastatine ou de simvastatine n'a influencé ni l'AUC ni la C_{max} de l'éfavirenz. Aucune adaptation de la dose d'éfavirenz n'est nécessaire.

Anticoagulants

Warfarine/acénocoumarol: Les concentrations plasmatiques et l'efficacité sont éventuellement accrues ou réduites par la présence de Stocrin.

Anticonvulsivants

Carbamazépine: L'administration simultanée d'éfavirenz (600 mg par jour) et de carbamazépine (400 mg par jour) à des volontaires non infectés a provoqué une influence réciproque. L'AUC à l'état stationnaire, la C_{max} et la C_{min} de la carbamazépine ont diminué respectivement de 27%, de 20% et de 35%, alors que l'AUC à l'état stationnaire, la C_{max} et la C_{min} de l'éfavirenz ont baissé respectivement de 36%, de 21% et de 47%. L'AUC à l'état stationnaire, la C_{max} et la C_{min} du métabolite actif époxy-carbamazépine sont restées inchangées. Les taux plasmatiques de la carbamazépine doivent être contrôlés à intervalles réguliers. Il n'existe aucune donnée sur l'administration simultanée de doses plus élevées des deux médicaments; c'est pourquoi aucune recommandation posologique ne peut être faite et d'autres traitements anticonvulsifs doivent être envisagés.

Autres anticonvulsivants: Il n'existe aucune donnée sur d'éventuelles interactions entre l'éfavirenz et la phénytoïne, le phénobarbital ou d'autres anticonvulsifs qui sont des substrats des isoenzymes du CYP450. L'emploi simultané d'éfavirenz et de l'une de ces substances est susceptible d'entraîner une réduction ou une augmentation des concentrations plasmatiques; c'est pourquoi les taux plasmatiques devraient être contrôlés à intervalles réguliers. Aucune étude sur l'interaction entre l'éfavirenz et la vigabatrine ou la gabapentine n'a été réalisée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue, étant donné que la vigabatrine et la gabapentine sont éliminées sous forme inchangée dans l'urine et qu'elles n'entrent donc pas en concurrence avec l'éfavirenz pour les mêmes enzymes métaboliques et les mêmes voies d'élimination.

Extraits de millepertuis

Une étude chez des volontaires a montré que l'utilisation durant 2 semaines d'un extrait standardisé de millepertuis a provoqué une baisse significative de la concentration d'indinavir (diminution de l'AUC de 57%). Il est possible que des extraits de millepertuis entraînent une diminution des taux plasmatiques d'autres inhibiteurs de la protéase ou d'inhibiteurs non nucléosidiques de la TI métabolisés par le CYP3A4 et que cela provoque une perte de l'effet antiviral ainsi que l'émergence d'une résistance. Au cours du traitement par des inhibiteurs de la protéase ou des inhibiteurs non nucléosidiques de la TI, la prise d'extraits de millepertuis est déconseillée.

Autres interactions

Antacides/famotidine: L'absorption d'éfavirenz chez des volontaires non infectés n'est influencée ni par l'hydroxyde d'aluminium ou de magnésium, ni par la famotidine. Cela laisse supposer qu'une modification du pH gastrique par d'autres médicaments ne devrait pas influencer l'absorption de l'éfavirenz.

Contraceptifs hormonaux

Prise orale: Lors de l'utilisation simultanée d'un contraceptif (éthinylestradiol 0,035 mg/norgestimate 0,25 mg une fois par jour) et d'éfavirenz (600 mg une fois par jour) pendant 14 jours, l'éfavirenz n'a exercé aucun effet sur les concentrations d'éthinylestradiol, mais les concentrations plasmatiques de norelgestromine et de lévonorgestrel – métabolites actifs du norgestimate – ont été nettement diminuées en présence d'éfavirenz (norelgestromine: réduction de 64%, 46% et 82% de l'AUC, de la C_{max} et de la C_{min} ; lévonorgestrel: réduction de 83%, 80% et 86% de l'AUC, de la C_{max} et de la C_{min}). L'importance clinique de tels effets est encore inconnue. Les concentrations plasmatiques de l'éfavirenz n'ont pas été influencées par l'éthinylestradiol/norgestimate.

Injection: Il n'existe que des informations limitées sur l'éfavirenz et la contraception hormonale administrée par injection. Dans une étude de 3 mois ayant examiné les interactions médicamenteuses entre l'acétate de méthoxyprogesterone dépôt (DMPA) et l'éfavirenz, les concentrations plasmatiques de progesterone sont restées inférieures à 5 ng/ml chez toutes les participantes à l'étude, en accord avec une inhibition de l'ovulation.

Implants: Les interactions entre l'étonogestrel et l'éfavirenz n'ont pas été étudiées. On peut s'attendre à une diminution de la disponibilité de l'étonogestrel (induction du CYP3A4) et il existe des rapports post-commercialisation décrivant un échec de la contraception par l'étonogestrel chez des patientes sous éfavirenz.

Le potentiel d'interaction entre l'éfavirenz et les contraceptifs n'étant pas encore entièrement caractérisé, on aura recours, en plus des contraceptifs, à une méthode anticonceptionnelle fiable de «barrière».

Immunosuppresseurs: Lors de l'administration concomitante d'éfavirenz et d'un immunosuppresseur métabolisé par la voie du CYP3A4 (par exemple ciclosporine, tacrolimus ou sirolimus), il faut songer que la disponibilité de l'immunosuppresseur peut être réduite par induction du CYP3A4. On ne dispose cependant d'aucune étude d'interaction avec des immunosuppresseurs. Il se peut que la dose de l'immunosuppresseur doive être ajustée. Au début et à la fin du traitement par éfavirenz, il est

recommandé de surveiller étroitement les taux de l'immunosupresseur pendant au moins 2 semaines (jusqu'à ce que des concentrations stables soient atteintes).

Il est improbable que les immuno-supresseurs métabolisés par la voie du CYP3A4 puissent influencer la disponibilité de l'éfavirenz.

Méthadone: Dans le cadre d'une étude incluant des toxicomanes infectés par le VIH, l'administration simultanée d'éfavirenz et de méthadone a donné des taux plasmatiques de méthadone plus bas accompagnés de symptômes de sevrage. La dose de méthadone a été augmentée de 22% en moyenne, afin de compenser les symptômes de sevrage. Il convient de surveiller l'apparition de symptômes de sevrage et d'augmenter la dose de méthadone de façon à les faire disparaître.

Antidépresseurs: Aucun effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques n'a été noté lors de l'emploi simultané d'éfavirenz et de paroxétine. C'est pourquoi aucune adaptation de la dose n'est nécessaire lors de l'administration simultanée d'éfavirenz et de paroxétine. La sertraline ne provoque pas de modification significative de la pharmacocinétique de l'éfavirenz. L'éfavirenz a provoqué des baisses de la C_{max} , de la $C_{24\text{ h}}$ et de l'AUC de la sertraline allant de 28,6% à 46,3%. Afin de compenser l'induction du métabolisme de la sertraline par l'éfavirenz, la dose de la sertraline devrait être augmentée et cette augmentation de la dose devrait se faire en fonction de la réponse clinique.

Le bupropion (dose unique de 150 mg à libération prolongée) présente une réduction de l'AUC et de la C_{max} de 55% et de 34% respectivement lors d'une administration concomitante d'éfavirenz (600 mg une fois par jour). L'AUC de l'hydroxybupropion est restée inchangée et sa C_{max} a été augmentée de 50% par le biais d'une induction du CYP2B6. Les augmentations de la dose de bupropion doivent être faites en fonction de la réponse clinique sans toutefois dépasser la dose maximale recommandée. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'éfavirenz.

Cétirizine: Une dose unique de cétirizine n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les paramètres pharmacocinétiques de l'éfavirenz. L'éfavirenz a baissé la C_{max} de la cétirizine de 24% mais n'a pas provoqué de modification de l'AUC de la cétirizine. On ne s'attend pas à ce que ces modifications soient cliniquement significatives; c'est pourquoi aucune adaptation des doses n'est nécessaire.

Lorazépam: L'éfavirenz a provoqué des hausses de la C_{max} et de l'AUC du lorazépam de 16,3% et de 7,3%. Il est peu probable que cette interaction pharmacocinétique soit cliniquement significative; c'est pourquoi aucune adaptation de la dose n'est nécessaire.

Bloqueurs des canaux calciques: Lors de l'administration simultanée d'éfavirenz (600 mg une fois par jour par voie orale) et de diltiazem (240 mg une fois par jour par voie orale) à des volontaires non infectés, l'AUC, la C_{max} et la C_{min} du diltiazem ont été abaissées de 69%, de 60% et de 63% respectivement , l'AUC, la C_{max} et la C_{min} du désacétyldiltiazem de 75%, de 64% et de 62% respectivement et l'AUC, la C_{max} et la C_{min} du N-monodésacétyldiltiazem de 37%, de 28% et de 37% respectivement par rapport aux valeurs relevées sous diltiazem seul (voir l'information professionnelle du diltiazem).

Bien que la pharmacocinétique de l'éfavirenz ait été légèrement augmentée (11-16%), cette modification n'est pas considérée comme cliniquement significative; c'est pourquoi aucune adaptation de la dose n'est nécessaire lors de l'utilisation simultanée d'éfavirenz et de diltiazem.

Il n'existe pas de données sur des interactions potentielles entre l'éfavirenz et d'autres bloqueurs des canaux calciques qui sont des substrats de l'isoenzyme CYP3A4 (p.ex. vérapamil, félodipine, nifédipine, nicardipine). Si l'éfavirenz est pris en même temps que ces agents actifs, il se pourrait que les concentrations plasmatiques des bloqueurs des canaux calciques soient abaissées. Les adaptations de la dose doivent être faites en fonction des effets cliniques (voir les informations professionnelles des divers bloqueurs des canaux calciques).

Grossesse/Allaitement

Une grossesse devrait être évitée chez les femmes traitées à l'éfavirenz. Une méthode contraceptive mécanique (préservatifs) devrait toujours être utilisée en association avec d'autres méthodes de contraception (p.ex. contraceptifs oraux ou autres contraceptifs hormonaux). En raison de la longue demi-vie de l'éfavirenz, il est recommandé de continuer à appliquer des méthodes contraceptives adéquates pendant les 12 semaines qui suivent l'arrêt du traitement par Stocrin. Un test de grossesse devrait être réalisé chez les femmes en âge de procréer avant un traitement à l'éfavirenz. L'éfavirenz ne devrait pas être utilisé durant une grossesse, à moins qu'il n'existe aucune autre méthode thérapeutique adéquate.

Il n'existe aucune étude adéquate et bien contrôlée sur l'emploi d'éfavirenz chez les femmes enceintes. Un registre des grossesses survenues sous un antirétroviral a recensé, par des rapports de post-marketing, plus de 900 grossesses au cours desquelles des femmes enceintes ont été exposées durant le premier trimestre à l'éfavirenz dans le cadre d'un traitement combiné antirétroviral. Dans ces cas, aucun type spécifique de malformations n'a pu être constaté. Un petit nombre de défauts du tube neural, y compris de méningomyélocèles, a été rapporté; la plupart de ces rapports étaient rétrospectifs, sans établir de rapport de cause à effet. Des études chez l'animal ont démontré une toxicité de

reproduction, y compris des effets tératogènes marqués (voir sous «Mises en garde et précautions» et «Données précliniques»).

Allaitement

L'éfavirenz est sécrété dans le lait de rates qui allaitent et peut aussi passer dans le lait maternel humain. On recommande aux mères de ne pas allaiter leurs enfants si elles prennent l'éfavirenz. Pour éviter la transmission du VIH, il est recommandé aux mères infectées par le VIH de n'allaiter en aucun cas leur enfant.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude spécifique portant sur l'effet du Stocrin sur la capacité à conduire des véhicules à moteur et des machines n'a été effectuée. Des effets possibles du Stocrin sont une obnubilation, des difficultés de concentration et/ou une somnolence. Il convient d'informer les patients du fait que, lors de l'apparition de tels symptômes, ils doivent renoncer à la conduite de véhicules à moteur et à d'autres activités liées à un risque, comme la conduite de machines.

Effets indésirables

La prise de Stocrin avec des aliments peut entraîner une disponibilité accrue de l'éfavirenz et donc une incidence accrue d'effets indésirables (voir sous «Mises en garde et précautions»).

L'éfavirenz a été testé au cours d'études cliniques sur plus de 9000 patients. Dans un sous-groupe de 1008 patients inclus dans des études cliniques contrôlées ayant reçu 600 mg d'éfavirenz par jour en association avec des inhibiteurs de la protéase et/ou des INTI, les effets secondaires de degré de gravité moyen au moins et rapportés le plus souvent sous le traitement, apparus chez au moins 5% des patients, étaient: éruption cutanée (11,6%), vertiges (8,5%), nausées (8,0%), céphalées (5,7%) et fatigue (5,5%). Dans les groupes de contrôle, les nausées ont été rapportées plus souvent. Les effets indésirables les plus intenses sous l'éfavirenz sont des éruptions cutanées, des symptômes touchant le système nerveux et des symptômes psychiatriques.

D'autres effets secondaires cliniquement significatifs associés au traitement et rapportés avec une fréquence plus faible au cours de toutes les études cliniques ont été: réactions allergiques, troubles de la coordination, ataxie, confusion mentale, stupeur, vertiges, vomissements, diarrhée, hépatite, troubles de la concentration, insomnie, états anxieux, rêves anormaux, somnolence, dépression, processus de réflexion anormaux, agitation, amnésie, délire, instabilité émotionnelle, euphorie, hallucinations et psychoses.

Dans les études cliniques avec l'éfavirenz administré selon la posologie recommandée dans un traitement d'association ($n = 1008$), des effets indésirables de sévérité modérée ou supérieure, jugés par le médecin investigateur comme pouvant du moins éventuellement être en rapport avec le traitement de l'étude, ont été rapportés. La fréquence des effets indésirables présentés ci-dessous est définie sur la base des critères suivants: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$); rares ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$); très rares ($< 1/10'000$) y compris des cas isolés annoncés.

Troubles du système immunitaire

Occasionnels: hypersensibilité.

Troubles psychiatriques

Fréquents: rêves anormaux, anxiété, dépression, insomnie.

Occasionnels: instabilité affective, agression, confusion, euphorie, hallucination, manie, paranoïa, tentative de suicide, idées suicidaires.

Troubles du système nerveux

Fréquents: trouble de la concentration, vertige, céphalées, somnolence.

Occasionnels: agitation, amnésie, ataxie, troubles de la coordination, convulsions, processus de réflexion anormaux.

Troubles oculaires

Occasionnels: vision trouble.

Troubles de l'oreille et du conduit auditif

Occasionnels: trouble de l'équilibre.

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents: douleurs abdominales, diarrhée, nausée, vomissements.

Occasionnels: pancréatite aiguë.

Troubles hépato-biliaires

Occasionnels: hépatite aiguë.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Très fréquents: éruption cutanée (28%).

Fréquents: prurit.

Occasionnels: érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson.

Troubles des organes de reproduction et des seins

Occasionnels: gynécomastie.

Troubles généraux et accidents liés au site d'administration

Fréquents: fatigue.

La sécurité, le profil pharmacocinétique et la réponse virologique et immunologique ont été examinés dans trois études cliniques ouvertes sur éfavirenz menées chez des patients pédiatriques infectés par le VIH-1 naïfs et non naïfs aux antirétroviraux (voir sous «Pharmacocinétique»). Les effets indésirables dans ces trois études étaient comparables à ceux des études menées chez l'adulte, à l'exception des éruptions cutanées, dont la fréquence était plus élevée chez les enfants (32% pour tous les grades, indépendamment de la cause) et plus souvent de grade élevé (c'est-à-dire plus sévère). Deux (1,1%) patients pédiatriques ont eu une éruption cutanée de grade 3 (éruption confluente accompagnée de fièvre, éruption cutanée généralisée), et quatre (2,2%) patients pédiatriques une éruption cutanée de grade 4 (tous des érythèmes multiformes).

D'autres effets indésirables rapportés en période post-commercialisation sont des névroses, des troubles cérébelleux de la coordination et de l'équilibre, un prurit, des douleurs gastriques, des bouffées vasomotrices, une défaillance hépatique, une dermatite photo-allergique, une redistribution/accumulation de graisse corporelle au niveau de la nuque, de la région thoracique, abdominale et rétro-péritonéale, des acouphènes et un tremblement.

Un petit nombre de rapports post-commercialisation signalant une défaillance hépatique – incluant des cas de patients sans maladie hépatique préexistante et sans autres facteurs de risque identifiables – a été caractérisé par une évolution fulminante, dans certains cas avec progression jusqu'à la nécessité d'une transplantation ou jusqu'au décès du patient.

Le profil de sécurité à long terme de traitements d'association avec l'éfavirenz a été étudié dans une étude contrôlée (006), dans laquelle des patients ont reçu de l'éfavirenz, de la zidovudine et de la lamivudine (N=412, durée moyenne 180 semaines), de l'éfavirenz et de l'indinavir (N=415, durée moyenne 102 semaines), ou de l'indinavir, de la zidovudine et de la lamivudine (N=401, durée moyenne 76 semaines). Le traitement au long cours à l'éfavirenz n'a pas été associé à des problèmes de sécurité d'emploi dans ces études.

Eruption cutanée:

Au cours des études cliniques, un total de 26% des patients ayant reçu 600 mg de Stocrin ont développé une éruption cutanée, par rapport à 17% des patients dans les groupes de contrôle. L'éruption cutanée a été imputée au traitement pour 18% des patients sous Stocrin. La fréquence des éruptions cutanées de grade 3 était de 0,8% pour les patients traités par Stocrin et de 0,3% pour les groupes témoins. La fréquence des éruptions cutanées de grade 4 était de 0,1% pour Stocrin et de 0 pour les groupes témoins. Les taux d'arrêt du traitement en raison d'éruptions cutanées étaient de 1,7% chez les patients sous Stocrin et de 0,3% chez les patients des groupes témoins (voir sous «Mises en garde et précautions», *Influence de la prise de nourriture*). L'incidence de l'érythème multiforme ou du syndrome de Stevens-Johnson parmi plus de 2'000 patients traités avec Stocrin s'est élevée à 0,14%.

Les éruptions cutanées se manifestent habituellement sous la forme d'exanthèmes maculopapulaires légers à modérés, apparaissant au cours des deux premières semaines après le début du traitement avec Stocrin. Chez la plupart des patients, l'éruption cutanée disparaît en l'espace d'un mois, alors que le traitement avec Stocrin est poursuivi. Le traitement avec Stocrin peut être repris chez les patients ayant interrompu la médication en raison d'une éruption cutanée. Lors de la reprise du traitement avec Stocrin, on recommande de recourir à un antihistaminique approprié et/ou à des corticostéroïdes (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Les expériences avec l'emploi de Stocrin après l'interruption d'un traitement avec d'autres inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI) sont limitées. A ce jour, dix-neuf patients ayant interrompu un traitement à la névirapine en raison d'une éruption cutanée ont été traités avec Stocrin. Parmi ces patients, neuf ont développé une éruption cutanée faible à modérée après le début du traitement avec Stocrin; deux patients ont interrompu le traitement. Des éruptions cutanées ont été constatées chez 59 enfants sur 182 (32%) traités par Stocrin dans trois études cliniques d'une durée médiane de 123 semaines. Les éruptions cutanées ont été sévères chez 6 patients. La durée médiane jusqu'à l'apparition des éruptions cutanées a été de 27 jours (fourchette: 3 à 1504 jours) chez les patients pédiatriques. Un traitement préventif à l'aide d'un antihistaminique approprié peut être envisagé chez les enfants avant le début d'un traitement avec Stocrin.

Symptômes psychiatriques:

Des effets indésirables psychiatriques sévères ont été rapportés chez des patients traités à l'éfavirenz. Au cours d'études cliniques contrôlées incluant 1008 patients soumis à un schéma thérapeutique incluant l'éfavirenz durant 1,6 an en moyenne et 635 patients avec une durée moyenne de traitement de 1,3 an, les fréquences des événements psychiatriques sévères sous éfavirenz ou sous le schéma thérapeutique de contrôle ont été les suivantes: dépression sévère (1,6%; 0,6%), idées suicidaires (0,6%; 0,3%), tentatives de suicide non fatales (0,4%; 0%), comportement agressif (0,4%; 0,3%), réactions paranoïdes (0,4%; 0,3%) et réactions maniaques (0,1%; 0%). Les patients ayant des antécédents d'affections psychiatriques semblent courir un risque plus élevé de développer ces symptômes psychiatriques sévères, avec des fréquences qui vont de 0,3% pour les réactions maniaques à 2,0% pour les dépressions sévères et les idées suicidaires. Il existe également des rapports post-marketing de décès par suicide, d'hallucinations et de troubles psychiques.

Symptômes liés au système nerveux:

Des symptômes comprenant entre autres des vertiges, une insomnie, une somnolence, des troubles de la concentration et des rêves anormaux sont des effets secondaires rapportés fréquemment chez des patients ayant reçu 600 mg d'éfavirenz par jour au cours d'études cliniques. Dans le cadre d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 600 mg d'éfavirenz ont été utilisés en même temps que d'autres substances antirétrovirales, des symptômes du SNC d'intensité modérée à sévère sont apparus chez 19,4% des patients, par rapport à 9,0% des patients du groupe de contrôle. Ces symptômes étaient sévères chez 2,0% des patients sous la dose de 600 mg d'éfavirenz une fois par jour et chez 1,3% des patients du groupe de contrôle. Au cours des études cliniques, 2,1% des patients traités avec 600 mg d'éfavirenz ont arrêté le traitement en raison de symptômes du SNC.

Au cours d'une étude clinique incluant 57 enfants, 3,5% des patients ont présenté des symptômes du SNC d'intensité modérée, principalement des vertiges. Aucun enfant n'a présenté de symptômes sévères ou n'a dû interrompre le traitement en raison de symptômes du SNC.

Les symptômes du SNC apparaissent généralement en l'espace de la première journée ou des premiers deux jours de traitement, et régressent généralement en l'espace de 2 à 4 semaines. Au cours d'une étude clinique, la prévalence mensuelle des symptômes du SNC d'intensité au moins moyenne durant les semaines 4 à 48 variait entre 5% et 9% chez les patients soumis au schéma thérapeutique incluant l'éfavirenz et entre 3% et 5% chez les patients ayant reçu le schéma de contrôle. Au cours d'une étude avec des volontaires non infectés, la médiane jusqu'au moment de l'apparition d'un symptôme représentatif du SNC était d'une heure après la prise de la dose, et la durée médiane de la persistance du symptôme était de 3 heures. La prise avant le coucher semble améliorer la tolérance vis-à-vis de ces symptômes et peut être recommandée au cours des premières semaines de traitement, ainsi que chez les patients souffrant encore de ces symptômes (voir sous «Posologie/Mode d'emploi»). Une réduction ou une fragmentation de la dose en plusieurs prises ne se sont pas avérées avantageuses.

Ostéonécrose:

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque généralement connus, souffrant d'une maladie avancée due au VIH ou ayant suivi un traitement au long cours avec une association antirétrovirale. L'incidence de l'ostéonécrose est inconnue (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Investigations

Enzymes hépatiques: Des élévations des valeurs d'ASAT et d'ALAT jusqu'à des valeurs plus de cinq fois supérieures à la limite supérieure de la normale ont été observées chez 3% des 1008 patients traités avec 600 mg d'éfavirenz. Des élévations similaires ont également été relevées chez des patients dans les groupes de contrôle. Parmi 156 patients séropositifs pour l'hépatite B et/ou C traités avec 600 mg de Stocrin, 7% ont présenté des valeurs d'ASAT et 8% des valeurs d'ALAT égales à 5 fois la limite supérieure de la normale. Chez 91 patients séropositifs pour l'hépatite B et/ou l'hépatite C, traités avec un schéma de contrôle, des hausses des valeurs de l'ASAT ont été trouvées chez 5% et des augmentations de l'ALAT chez 4%. Une élévation des valeurs de γ-GT jusqu'à des valeurs égales à cinq fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez 4% des patients traités avec 600 mg d'éfavirenz et chez 10% des patients séropositifs pour l'hépatite B ou l'hépatite C. Indépendamment de la sérologie de l'hépatite B ou de l'hépatite C, l'incidence des élévations de γ-GT a varié entre 1,5 et 2% chez les patients traités avec ce schéma de contrôle. Chez quelques patients sous éfavirenz, les hausses de la γ-GT sont probablement dues à une induction enzymatique non hépatotoxique (voir sous «Mises en garde et précautions»).

Dans l'étude au long cours 006, 137 patients ayant reçu des traitements d'association avec l'éfavirenz (durée moyenne: 68 semaines) et 84 patients ayant reçu un traitement de contrôle (durée moyenne: 56 semaines) étaient séropositifs pour l'hépatite B (positifs pour l'antigène de surface) et/ou C (positifs pour les anticorps anti-hépatite C). Parmi ces patients souffrant d'une infection concomitante, des élévations d'ASAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale ont été constatées chez 13% du groupe sous éfavirenz et chez 7% du groupe de contrôle, et des élévations d'ALAT supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale se sont développées chez 20% des patients sous éfavirenz et 7% des patients du groupe de contrôle. Parmi les patients souffrant d'une infection concomitante, 3% du groupe

sous éfavirenz et 2% du groupe de contrôle ont arrêté l'étude en raison de problèmes hépatiques ou biliaires. Les motifs d'arrêt de l'étude ont englobé des modifications des enzymes hépatiques, mais aucun arrêt n'a été dû à une hépatite cholestatique, à une défaillance hépatique ou à une stéatose du foie.

Lipides: Chez certains volontaires non infectés ayant reçu de l'éfavirenz, une élévation de 10 à 20% des valeurs du cholestérol total a été notée. Des augmentations de 20% environ des valeurs du cholestérol total et de 25% des taux de HDL ont également été observées chez des patients traités à l'éfavirenz + zidovudine + lamivudine, ainsi que des élévarions de 40% et de 35% respectivement chez des patients traités à l'éfavirenz + indinavir. Les effets de l'éfavirenz sur les taux de triglycérides et de LDL n'ont pas été bien caractérisés. Au cours d'une autre étude, des hausses de 21% du taux de cholestérol total, de 24% du taux de HDL, de 18% du taux de LDL à jeun et de 23% des triglycérides à jeun ont été observées par rapport aux valeurs initiales chez des patients traités durant 48 semaines à l'éfavirenz + ZDV + 3TC. La signification clinique de ces observations est toutefois inconnue à ce jour.

Interaction avec le test de détection des cannabinoïdes: l'éfavirenz ne se lie pas aux récepteurs des cannabinoïdes. Avec certains tests de dépistage, des résultats faux-positifs au test des cannabinoïdes dans l'urine de volontaires non infectés et infectés par le VIH ont été rapportés sous Stocrin. Il est recommandé d'obtenir une confirmation de tests de dépistage positifs pour les cannabinoïdes à l'aide d'une méthode plus spécifique telle que la chromatographie gazeuse/spectrométrie de masse.

Surdosage

Certains patients ayant accidentellement pris deux fois par jour 600 mg de Stocrin ont rapporté un renforcement de symptômes neurologiques. Un patient a présenté des contractions musculaires involontaires.

Des mesures de soutien générales accompagnées d'une surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique du patient sont recommandées pour le traitement d'un surdosage. Du charbon actif peut être administré afin d'éliminer le médicament non absorbé. Il n'existe pas d'antidote spécifique contre le surdosage de Stocrin. Etant donné que l'éfavirenz se lie fortement aux protéines plasmatiques, une hémodialyse ne convient pas pour éliminer la substance du sang.

Propriétés/Effets

Code ATC: J05AG03

Mécanisme d'action

L'éfavirenz est un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse (INNTI) spécifique au VIH-1. L'éfavirenz est un inhibiteur non compétitif de la transcriptase inverse (TI) du VIH-1, dépourvu d'effet inhibiteur significatif vis-à-vis de la TI du VIH-2 ou des ADN-polymérases de la cellule-hôte (ADN-polymérase α, β, γ ou δ).

Microbiologie

La concentration nécessaire pour obtenir une inhibition de 90 à 95% des isolats de type sauvage ou résistants à la zidovudine, obtenus en laboratoire ou en clinique, se situe entre 1,7 et 25 nM dans les lignées cellulaires lymphoblastoïdes, les leucocytes mononucléaires périphériques (PBMCs) et les cultures cellulaires de macrophages et de monocytes.

Résistance

En culture cellulaire, des résistances vis-à-vis de l'éfavirenz ont été trouvées en présence des substitutions isolées ci-après de la transcriptase inverse: L100I (substitution leucine-isoleucine en position 100, résistance d'un facteur 17 à 22) et K103N (substitution lysine-asparagine en position 103, résistance d'un facteur 18 à 33). Une perte de la sensibilité d'un facteur supérieur à 100 a été rapportée pour les variants du VIH portant la mutation K103N et des mutations supplémentaires au niveau de la transcriptase inverse.

K103N était la substitution la plus fréquente dans les isolats de virus issus de patients présentant un effet de rebond. Des substitutions aux positions 100, 101, 108, 138, 188 et 190 de la TI ont également été observées mais n'apparaissent souvent qu'associées à la substitution K103N. Aucune mutation K103N n'a pu être trouvée sur les isolats avant le traitement à l'éfavirenz.

Résistance croisée

Le profil des résistances croisées de l'éfavirenz, de la névirapine et de la delavirdine a permis d'établir que la substitution K103N entraîne une perte de la sensibilité vis-à-vis des trois INNTI.

Le potentiel pour une résistance croisée entre l'éfavirenz et les inhibiteurs de la protéase doit être considéré comme faible sur la base des diverses enzymes cibles pour une résistance croisée entre l'éfavirenz et les INTI (inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse), car les sites de liaison sur l'enzyme cible et les mécanismes d'action ne sont pas les mêmes.

Pharmacocinétique

Sauf mention contraire, les données ont été obtenues avec les capsules.

Absorption

Après une administration orale de 100 mg à 1'600 mg de doses uniques à des volontaires sains, les taux plasmatiques maximaux de l'éfavirenz, à savoir de 1,6 à 9,1 µM, ont été atteints en l'espace de 5 heures. Une augmentation dépendante de la dose de la C_{max} et des valeurs de l'AUC a été constatée dans l'intervalle des doses allant jusqu'à 1'600 mg; l'augmentation n'était pas proportionnelle à la dose mais inférieure, probablement parce que le taux d'absorption diminue à mesure que les doses administrées augmentent. Même après des administrations répétées, le temps jusqu'à l'apparition des taux plasmatiques maximaux (3-5 heures) est resté constant; les concentrations plasmatiques correspondant à l'état stationnaire ont été obtenues après 6 à 7 jours.

Chez les patients présentant une infection au VIH, à l'état stationnaire, les variations des valeurs moyennes de la C_{max} , de la C_{min} et de l'AUC en fonction de la dose journalière sont linéaires lors de l'administration journalière de 200 mg, 400 mg et 600 mg. Chez les patients traités avec Stocrin (600 mg 1 fois par jour), les valeurs à l'état stationnaire étaient les suivantes: C_{max} : 12,9 µM, C_{min} : 5,6 µM; et AUC: 184 µM•h.

Chez des volontaires non infectés, la C_{max} et l'AUC d'une dose de 240 mg de la solution se montaient à respectivement 78% et 97% des valeurs mesurées après l'absorption d'une capsule à 200 mg.

Influence de la prise de nourriture: La biodisponibilité d'une dose unique de 600 mg d'éfavirenz chez des volontaires non infectés était supérieure de 24% lors de la prise au cours d'un repas riche en graisses et supérieure de 22% lors de la prise au cours d'un repas de composition normale, par rapport à la biodisponibilité mesurée lors de la prise à jeun. Il est recommandé de prendre Stocrin à jeun.

Distribution

L'éfavirenz se lie très fortement (à hauteur d'environ 99,5-99,75%) aux protéines plasmatiques, principalement à l'albumine. Chez des patients présentant une infection au VIH, traités pendant au moins 1 mois une fois par jour avec 200 à 600 mg de Stocrin (N = 9), la concentration dans le liquide céphalo-rachidien était de 0,26 à 1,19% (moyenne 0,69%) de la concentration plasmatique correspondante. Ce pourcentage est environ trois fois supérieur à celui de la fraction non liée (libre) d'éfavirenz dans le plasma.

Métabolisme

Des études chez l'homme et des études *in vitro* avec des microsomes hépatiques humains ont montré que l'éfavirenz est essentiellement métabolisé par le système du cytochrome P450. Les métabolites hydroxylés formés sont ensuite glucuronés. Ces métabolites sont pratiquement inactifs vis-à-vis du VIH-1. Les études *in vitro* indiquent que les isoenzymes CYP3A4 et CYP2B6 sont les principales enzymes impliquées dans le métabolisme de l'éfavirenz. Les isoenzymes du P450 2C9, 2C19 et 3A4 sont inhibées par l'éfavirenz. *In vitro*, l'éfavirenz n'a montré aucun effet inhibiteur vis-à-vis du CYP2E1 et a inhibé le CYP2D6 et le CYP1A2 uniquement à partir de concentrations supérieures aux valeurs cliniques obtenues.

Chez des patients présentant le variant génétique homozygote G516T de l'isoenzyme CYP2B6, les taux plasmatiques d'éfavirenz peuvent être augmentés. Les implications cliniques de ce phénomène ne sont pas connues, mais on ne peut pas exclure une augmentation de l'incidence et de la sévérité des effets indésirables.

Il a été établi que l'éfavirenz induit des enzymes P450 (principalement le CYP3A4) et active ainsi son propre métabolisme. Chez des volontaires sains, un traitement de 10 jours par des administrations journalières multiples de 200 à 400 mg a été suivi d'une accumulation étonnamment faible (inférieure de 22 à 42% aux valeurs prévues) avec une demi-vie terminale plus courte (40-55 heures au lieu de 52-76 heures après la prise d'une dose unique). L'éfavirenz est transformé en un métabolite inactif, le 8 OH-éfavirenz, et ses glucuronides.

Elimination

L'éfavirenz possède une demi-vie terminale relativement longue; celle-ci se monte à 52-76 heures pour les doses uniques et à 40-55 heures pour les doses multiples. L'éfavirenz est principalement éliminé par voie biliaire et subit une circulation entérohépatique. Près de 14-34% d'une dose d'éfavirenz marquée radioactivement ont été retrouvés dans les urines, l'éfavirenz sous forme inchangée ne représentant que moins de 1%.

Cinétique dans les situations cliniques particulières

Pharmacocinétique avec des données basées sur un modèle chez les enfants:

Les paramètres pharmacocinétiques des capsules d'éfavirenz à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques ont été calculés au moyen d'un modèle pharmacocinétique de population et sont résumés dans le tableau 2.

Tableau 2

Pharmacocinétique à l'état d'équilibre calculée à partir d'un modèle pour l'éfavirenz chez les patients pédiatriques par le VIH

Poids corporel	Dose	ASC moyenne (0-24) µM·h	C _{max} moyenne µM	C _{min} moyenne µM
13-15 kg	200 mg	220,52	19,32 µM	6,78 µM
15-20 kg	250 mg	233,98	20,49 µM	7,29 µM
20-25 kg	300 mg	257,56	22,30 µM	8,08 µM
25-32.5 kg	350 mg	262,37	22,55 µM	8,49 µM
32.5-40 kg	400 mg	259,79	22,05 µM	8,52 µM
>40 kg	600 mg	254,78	20,81 µM	8,93 µM

Données cliniques chez l'enfant

Chez 17 patients pédiatriques ayant reçu, par rapport à leur taille, une dose équivalente à celle de 600 mg chez les adultes, la C_{max} à l'état stationnaire était de 11,8 µM, la C_{min} à l'état stationnaire de 5,2 µM et l'AUC de 188 µM·h. L'âge moyen de la population de patients était de 4,95 ans et le poids corporel moyen s'élevait à 18,03 kg.

Influence du sexe, de la race et de l'âge: La pharmacocinétique de l'éfavirenz est semblable chez les patients étudiés de toute race et des deux sexes. Aucune étude pharmacocinétique n'a été effectuée chez les patients âgés.

Insuffisance hépatique: Etant donné que l'éfavirenz subit un métabolisme extensif par le cytochrome P450 et que l'expérience clinique avec le traitement de patients souffrant de maladies hépatiques chroniques est encore limitée, l'administration de Stocrin à de tels patients requiert une prudence particulière. Le seul patient étudié qui souffrait d'une lésion hépatique sévère (score Child-Pugh C) présentait une demi-vie deux fois plus longue et laissait supposer l'existence d'un potentiel d'accumulation bien plus élevé.

Insuffisance rénale: On ne dispose d'aucune étude portant sur la pharmacocinétique de l'éfavirenz chez des patients présentant une insuffisance rénale. Toutefois, étant donné que moins de 1% de la dose d'éfavirenz est éliminée sous forme inchangée dans les urines, les conséquences d'une insuffisance rénale sont probablement minimes.

Données précliniques

L'éfavirenz ne s'est montré ni mutagène, ni clastogène au cours des études conventionnelles de génotoxicité.

Aucune malformation fœtale n'a été observée chez des rats traités à l'éfavirenz; à des doses journalières de 200 mg/kg toutefois, une absorption fœtale plus élevée a été observée. Les concentrations plasmatiques maximales et les valeurs d'AUC chez les rates gestantes sous la dose d'éfavirenz mentionnée ci-dessus correspondent aux valeurs chez l'homme à des doses journalières uniques de 600 mg. Chez les lapines gestantes, l'éfavirenz à la dose journalière de 75 mg/kg ne s'est avéré ni tératogène ni embryotoxique. Les doses utilisées ont permis d'atteindre des taux plasmatiques correspondant à une dose de 600 mg/jour chez des adultes et des valeurs d'AUC divisées par deux environ.

Il a été démontré que l'éfavirenz traverse la barrière placentaire chez le rat, le lapin et le singe cynomolgus. Chez ces espèces animales, les taux sanguins fœtaux d'éfavirenz correspondaient aux valeurs mesurées dans le sang maternel.

L'éfavirenz a induit des absorptions fœtales chez les rates. Chez 3 fœtus/nouveau-nés sur 20 parmi les singes cynomolgus traités à l'éfavirenz ayant reçu des doses qui ont entraîné des concentrations plasmatiques d'éfavirenz similaires à celles observées chez l'homme, des malformations ont été observées. Une anencéphalie et une anophthalmie unilatérale avec un agrandissement secondaire de la langue (macroglossie) ont été observées chez un foetus, une micro-ophtalmie a été observée chez un autre fœtus, et une fente palatine chez un troisième. Aucune malformation n'a été notée chez des fœtus de rates et de lapines traitées à l'éfavirenz.

Des effets hépatiques ont été observés à des doses faibles aussi bien chez des rats que chez des singes. Chez des singes cynomolgus qui ont reçu, durant une année ou plus, de l'éfavirenz à une dose ayant entraîné des valeurs moyennes d'AUC environ deux fois plus élevées que celles apparaissant chez l'homme sous la dose recommandée, une hyperplasie des voies biliaires a été observée. L'hyperplasie des voies biliaires a régressé après l'arrêt du traitement. Chez les rats, une fibrose des voies biliaires a été observée. De brèves crises convulsives ont été observées chez quelques singes ayant reçu l'éfavirenz durant 1 année au moins à une dose ayant entraîné des valeurs plasmatiques d'AUC supérieures de 4 à 13 fois aux valeurs mesurées chez des sujets ayant reçu la dose recommandée (voir sous «Mises en garde et précautions» et «Effets indésirables»).

Les études de cancérogénicité ont montré une incidence de tumeurs hépatiques et pulmonaires légèrement plus élevée chez des souris femelles mais non chez des souris mâles. Le mécanisme du développement de la tumeur et la signification potentielle chez l'homme ne sont pas connus. Des études de cancérogénicité chez des souris femelles et des rats mâles et femelles ont fourni des résultats négatifs. Bien que le potentiel cancérogène chez l'homme soit inconnu, ces données laissent supposer que l'effet clinique de l'éfavirenz l'emporte sur le risque potentiel de cancérogénicité chez l'homme.

Remarques particulières

Conservation

Stocrin comprimés pelliculés doit être gardé à température ambiante (15 à 30 °C).

Stocrin solution doit être tenu à température ambiante (15 à 30 °C). La solution peut être utilisée durant 1 mois au maximum après l'ouverture du flacon.

Le médicament ne peut être utilisé au-delà de la date figurant sur l'emballage avec la mention «EXP».

Tenir le médicament hors de la portée des enfants.

Numéro d'autorisation

Comprimés pelliculés: 56000 (Swissmedic).

Suspension orale: 55779 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

MSD MERCK SHARP & DOHME AG, Lucerne.

Mise à jour de l'information

Avril 2015.

S-LRD-PC-MK0831-MF-072014/0831-CHE-2015-012072

Présentation

	Quantité	CHF	Cat. de remise	Cat. de remboursement	
STOCRIN cpr pell 50 mg	30 pce	45.95	A	LS	
STOCRIN cpr pell 200 mg	90 pce	355.90	A	LS	
STOCRIN cpr pell 600 mg	30 pce	355.90	A	LS O+	
STOCRIN sol 30 mg/ml	flacon 180 ml	141.20	A	LS	

Publié le 13.05.2016